

**Fast buccal tablet.****Publication number:** JP4502318 (T)**Publication date:** 1992-04-23**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**

**- International:** *A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/26; A61K9/20; A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/26; A61K9/20; (IPC-1-7): A61K9/20; A61K31/135; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K37/02; A61K45/00; A61K47/26*

**- European:** A61K9/00M18B

**Application number:** JP19890501287 19891128**Priority number(s):** US19880278099 19881130**Also published as:**

 EP0371466 (A1)  
 ZA8909070 (A)  
 US5073374 (A)  
 WO9006136 (A1)  
 NZ231570 (A)

more &gt;&gt;

Abstract not available for JP 4502318 (T)

Abstract of corresponding document: **EP 0371466 (A1)**

A fast dissolving buccal tablet for administering a medicament includes the active ingredient, a lubricant and a water soluble sugar, such as sorbitol, combined such that the buccal tablet dissolves in about one minute.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

⑩ 公表特許公報 (A)

平4-502318

⑩ 公表 平成4年(1992)4月23日

⑩ Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号	審査請求 未請求
A 61 K 9/20 31/135 31/275	U	7624-4C 8413-4C 8413-4C※	予備審査請求 有 部門 (区分) 3 (2)

(全 4 頁)

⑩ 発明の名称 速効性パカル錠

⑩ 特 願 平2-501287

⑩ 出 願 平1(1989)11月28日

⑩ 翻訳文提出日 平3(1991)5月30日

⑩ 国 際 出 願 PCT/US89/05260

⑩ 国際公開番号 WO90/06136

⑩ 国際公開日 平2(1990)6月14日

優先権主張 ⑩ 1988年11月30日 ⑩ 米国 (U S) ⑩ 278,099

⑩ 発 明 者 マフカーディ、ジョン・エイ アメリカ合衆国フロリダ州33161、ビスケイン、ハンドレッドトゥ  
エンティファースト・ストリート 630 ノース・イースト  
⑩ 出 願 人 シェリング・コーポレーション アメリカ合衆国ニュージャージー州07033、ケネルワース、ギャロ  
ピング・ヒル・ロード 2000

⑩ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外6名

⑩ 指 定 国 AT (広域特許), A U, B, B E (広域特許), B F (広域特許), B G, B J (広域特許), B R, C F (広域特許), C G (広域特許), C H (広域特許), C M (広域特許), D E (広域特許), D K, E S (広域特許), F 1, F R (広域特許), G A (広域特許), G B (広域特許), H U, I T (広域特許), J P, K P, K R, L K, L U (広域特許), M C, M G, M L (広域特許), M R (広域特許), M W, N L (広域特許), N O, R O, S D, S E (広域特許), S N (広域特許), S U, T D (広域特許), T G (広域特許)

最終頁に続く

請求の範囲

1. 水性性賦形剤を含む医薬用パカル錠。
2. パカルの速効性賦形剤がソルビールである請求項1記載の医薬用パカル錠。
3. 医薬上許容しうる賦形剤をさらに含む、請求項1若しくは2のいずれかに記載の医薬用パカル錠。
4. 賦形剤がステアリン酸マグネシウム若しくはドシル酸ナトリウムから選択される、請求項1記載の医薬用パカル錠。
5. 賦形剤がドシル酸ナトリウムである、請求項1、2若しくは4のいずれかに記載の医薬用パカル錠。
6. 活性成分としてさらにエストロゲン、プロゲステロン、甲状腺ホルモン、雄ホルモン、エストロゲン誘導体、プロモクリプタン、細胞感受性ペプチド及び小分子蛋白質、フィブリンゲン、スコブラミン、ペラバールを含む、請求項1、2若しくは4記載の医薬用パカル錠。
7. 活性成分と水性性賦形剤を混合することを含む、医薬用パカルの製造方法。
8. 速効性賦形剤がソルビールである、請求項7記載の方法。
9. 医薬上許容しうる賦形剤をさらに混合することを含む、請求項7若しくは8のいずれかに記載の方法。
10. 医薬上許容しうる賦形剤がステアリン酸マグネシウム若しくはドシル酸ナトリウムである、請求項7記載の方法。
11. 活性成分がエストロゲン、エストロゲン誘導体、プロモクリプタン、細胞感受性ペプチド及び小分子蛋白質、フィブリンゲン、スコブラミン、ペラバール若しくはゴロバールである、請求項7、8若しくは10のいずれかに記載の方法。
12. 實質的に上に述べられている医薬用パカル錠。
13. 實質的に上に述べられている医薬用パカル錠の製造方法。

明 細 書

速効性パカル錠

発明の概要

本発明は、ソルビールを必須成分とする賦形剤及び溶解剤と結合させた、有効量の活性成分を含むパカル錠に関する。本錠剤は、予期せぬような異常に迅速な溶解性をもち、活性成分の溶解速度と匹敵する血中濃度を与える。

発明の詳細

本錠剤は、活性成分のパカル錠と溶解剤とを、他の溶解剤 (緩口成分) 方式による錠剤で低いバイオアベイラビリティしか持たない活性成分については (錠と溶解剤の間の緩口成分) のパカル錠とは異なるものである。このバイオアベイラビリティの低さは、溶解を促進する際の溶解速度の低下と溶解による分解あるいは吸収による分解、遅くは胃腸管から吸収された後の肝臓による代謝分解が原因と考えられる。このような原因は、エストロゲン、例えばエストラジオール及びその塩、及びそのバリエーション、シビオネート若しくはプロピオネートの形の溶解剤、プロゲステロン及び関連化合物等のプロゲステロン、アンドロゲン及び蛋白質化ステロイド等のステロイド類; プロパノール; 甲状腺ホルモン; キルヒン及びキルヒン誘導体、フェニチン及びフェニチン誘導体等の溶解剤; エルゴタミン誘導体 (片頭痛治療用); プロモクリプタン (パーキンソン病治療用); インシュリン及びACTH等の細胞感受性ペプチド及び小分子蛋白質; フィブリンゲン; スコブラミン; ペラバール; 及びゴロバールがある。良好な緩口バイオアベイラビリティを有する化合物をパカル錠とすることも可能であるが、通常そのような原因は薬理上望まれない。薬理上望まれない原因は、エストラジオールのパカル錠とは異なる緩口成分をもたらし、濃度はその緩口成分と低下する。これは錠剤におけるエストラジオールの自然な溶解をなすものであり、それゆえに比較的一定な血中レベルをもたらす溶解速度よりも改善されている。エストラジオール等のステロイドの緩口成分は、薬

性成分が胃腸管から吸収された後直ちに肝臓中で分解されるために実用ではない。

他のパッカル処方、活性成分を持続的に放出させ、それにより投与影響の遅延による活性成分の欠け下しを防ぐように設計されている。他のパッカル処方には、パッカル錠の崩壊を早めるように崩壊剤を使用するものがある。そのような崩壊剤には、コーンブラム及びスチューバク (Korablu and Stouback)、ジャーナルオブファーマシーカルサイエンス (J. Pharm. Sciences), 62巻、第43-49頁、1973年；米国特許第1,310,171号：カーン及びルーカ (Khan and Roca)、ニューアトモスフィア・エミットド・エアー・ニュース (Ref. Chemist & Aeronaut News), 1976年1月；及びカーン及びルーカ (Khan and Roca)、ジャーナルオブファーマシーカルサイエンス・アンド・ファーマコロジー (J. Pharm. Pharmacol.), 28巻、第433-436頁、1976年に開示されているように、ポリビニルピロリドン、デンプン、アラビン酸、カルメルセル、カルボキシメチルセルロースカルラム、グリコールセチルトリウムデンプン、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムである。

本発明は、活性成分がパッカル錠を通過して予め定められた速度に放出する速効パッカル処方を見出し、パッカル処方からのこのような迅速な放出は、血中レベルの急激な上昇をなし導けるための大用量の投与に役立つ。さらに予め定めるところに、該パッカル錠からの薬物の迅速な放出は、他のパッカル錠において薬物が投与影響の遅延を減らすために必要な緩衝剤を不必要にする。そのような緩衝剤含有パッカル錠は、例えば、米国特許第4,755,286号、米国特許第4,058,848号、米国特許第4,292,299号、及び米国特許第4,228,848号に開示されている。

#### 発明の詳細な説明

本発明緩衝剤パッカル処方以下の2成分を緩衝成分として含むことができる：パッカル吸収可能な活性成分 (薬)、医薬上許容する緩衝剤、及び崩壊剤組成可能な可能性のある緩衝剤。

該可能性のある緩衝剤は、スクロース若しくはラクトース等の糖である。好ましい糖はソルビトール、特に約90ないし99パーセントの範囲の量のソルビトール N

質量%	成分	量
0.2	エストラジオール USP	2.0 g
99.8	ソルビトール N 昇	998.0 g
100	ソルビトール N 昇	10.0 g

昇、及び/又はスプレードライドソルビトールである。該可能性のある緩衝剤は、薬水性活性成分のヒタムも含まれる。このようなヒタムには置換付着で溶解する脂質及び界面活性成分がある。この考え方は、界面活性剤中のミセル形成により、あるいは該可能性のある緩衝剤をその中に溶かし、体液中で溶解化する媒体を有することにより、若しくはそのような界面活性剤及び媒体を組み合わせて用いることにより、若しくは、不溶性薬物の溶解性を改善するためにこれら成分を用いるというものである。適合する界面活性剤にはブルコニッパ、トリーマン、ラウリル硫酸ナトリウム等があり、適切な硬化媒体にはポリエチレングリコール、低粘度グリセリン (好ましくは約25ないし45度の粘度を持つ) 及び糖\*の緩衝剤があり、これらは当業者によく知られている。

本発明緩衝剤パッカル処方に使用される緩衝剤は、ステアリン酸セスキウム若しくはドデシル硫酸ナトリウム等の通常のいずれの緩衝剤でもよい。一般に、緩衝剤は水溶性であることが望ましい。そこで、好ましい緩衝剤は約1ないし3パーセントの範囲の量のドデシル硫酸ナトリウムである。

本発明において有用な活性成分としては発明の要旨で述べたものがある。含有量は、所定の用途に對して必要な用量に對して異なっており、活性成分としてエストラジオールを用いる場合は、1錠当たり約50マイクログラムないし約2ミリアグラムの範囲の量で用いる。

本発明の処方、薬に成分を分けて度合し、緩衝剤を必要量ずつ投与剤中に圧縮することにより製造することができる。望ましい最終製剤は約1インチ (2.54 cm) の直径と約0.05インチ (0.127 cm) の厚みを持ち、投与時には約20秒ないし約5分、好ましくは約1分以内に溶解するようになるものである。

本発明を、以下の詳細な説明により具体的に説明する。

#### 実施例1

以下の成分を種々パーセントの範囲の量で度合し、約5ないし10分程度溶解する。

質量%	成分	量
0.2	エストラジオール USP	2.0 g
99.8	ソルビトール N 昇	998.0 g
100	ソルビトール N 昇	10.0 g

約1000 PSIの圧縮圧を用いて、約0.05 g/錠の重量の錠剤を製造する。本パッチから約20,000錠が得られ、これらは投与時には約1分以内に溶解する。該錠剤の直径は約1/2インチである。

#### 実施例2

先の実施例1に述べた方法を用いて、下記の表1に記載する錠剤を用いてパッカル錠を製造する。各錠剤は、500、1000若しくは2000 psiの圧縮圧で製造する。インピット・崩壊試験の結果では、各処方から約1分以内に溶解するパッカル錠が製造されることが示されている。下記のソルビトールの量は、活性成分が速くであるように減らされるべきでない。例えば、エストラジオールの通常量は0.2重量%であるため、ソルビトールの量は0.2%減らされることになる。例えばスコバリン等の異なる活性成分を用いる場合、ソルビトールの含有量はそれに適して減らされる。

成分	成分	成分
ソルビトール N 昇	スクロース	ドデシル硫酸
(% 昇)	セスキウム (% 昇)	ナトリウム (% 昇)
97.0	0	2.0
97.0	0	3.0
96.8	0.2	1.0
97.8	0.2	2.0
96.8	0.2	3.0
96.5	0.5	1.0

下記の表2に示す錠剤を含有する処方により、先の実施例中のソルビトール N 昇、スプレードライドソルビトールに代えて実施例1の処方を使用し、約1分以内に活性成分を放出するパッカル錠を製造する。

成分	成分	成分
スプレードライド	スクロース	ドデシル硫酸
ソルビトール (% 昇)	セスキウム (% 昇)	ナトリウム (% 昇)
96.8	0.2	3.0
97.5	0.5	2.0

上記の処方及び崩壊データに基づけば、ここに述べた緩衝剤パッカル錠はパッカル錠が可能な活性成分を約1分以内にそのような緩衝剤が重要な量に對して放出するであろう。

ここに述べた発明に對して活性成分を含有するには、緩衝剤パッカル錠を口腔内の膜の裏中に入れて溶解させるだけでよい。薬物は溶解後、全身に放出される。

薬物のこのような迅速な放出は、作用の迅速な開始が求められる場合に特に重要である。例えば、急激な痛みによる不眠症を軽減するためのスコバリンの迅速な投与は好ましい用途の1つである。同時にエストラジオールの迅速な放出は、得られる薬物動態が自然に起こる女性ホルモンの放出と非常によく一致する点において重要である。

本発明の緩衝剤錠及び幾つかの好ましい組成上に示したが、本発明はそれらに限定されるものではなく、むしろ以下の請求の範囲に定義される。

補正書の翻訳文提出書  
(特許法第184条の8)

平成 3年 5月 30日

特許庁長官 樋 松 敏 郎

1. 特許出願の表示



PCT/US89/05250

2. 発明の名称

速効性パッカル錠

3. 特許出願人

住 所 アメリカ合衆国ニュージャージー州07033.  
ケニルワース、ギャロピンング・ヒル・ロード 2000  
名 称 ジェリング・コーポレーション

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル 205区  
電 話 (3270) 6541-20046  
氏 名 (2770) 井理士 湯 浅 義 三

5. 補正書の提出日

平成3年 2月28日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1通



特表平4-502318 (3)

5. 該国際出願がドゲンシ試験ナトリウムである、請求項4記載の速効性パッカル錠。

6. 該速効性成分としてさらにエストロゲン、プロゲステロン、甲状腺ホルモン、雄激素、エルゴタミン誘導体、プロモクリプリン、H感受性ペプチド及び小分子量蛋白、フィソスタグミン、スコブラミン、ペラバミール若しくはガロバミールを含む、請求項1記載の速効性パッカル錠。

11. 該速効性成分がエストロゲン、エルゴタミン誘導体、プロモクリプリン、H感受性ペプチド及び小分子量蛋白、フィソスタグミン、スコブラミン、ペラバミール若しくはガロバミールである、請求項7記載の方法。

国際調査報告

International Search Report PCT/US 89/05250

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		Classification of International Patent Classifications (IPC) to which the International Patent Office (IPO) has assigned the subject matter of the application.	
Int. Cl. 5		A61K 25/00; A61P 25/00	
2. PRIOR ART			
Classification System: A61K			
3. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
4. CLAIMS			
5. SUMMARY OF THE INVENTION			
6. STATE OF THE ART			
7. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
8. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
9. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
10. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
11. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
12. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
13. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
14. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
15. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
16. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
17. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
18. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
19. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
20. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
21. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
22. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
23. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
24. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
25. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
26. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
27. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
28. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
29. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
30. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
31. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
32. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
33. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
34. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
35. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
36. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
37. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
38. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
39. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
40. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
41. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
42. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
43. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
44. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
45. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
46. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
47. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
48. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
49. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
50. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
51. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
52. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
53. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
54. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
55. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
56. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
57. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
58. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
59. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
60. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
61. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
62. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
63. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
64. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
65. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
66. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
67. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
68. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
69. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
70. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
71. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
72. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
73. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
74. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
75. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
76. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
77. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
78. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
79. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
80. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
81. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
82. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
83. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
84. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
85. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
86. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
87. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
88. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
89. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
90. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
91. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
92. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
93. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
94. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
95. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
96. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
97. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
98. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
99. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			
100. DISCUSSION OF THE PRIOR ART			

国際調査報告

US 8905250

5A 32927

This report has been prepared by the International Patent Office (IPO) for the purpose of providing information to the applicant and the public. It is not intended to be a substitute for the original application or the published application. The International Patent Office (IPO) is not responsible for the accuracy or completeness of the information contained herein.

Patent number	Publication date	Patent number	Publication date
FR-A-2175853	26-10-71	AL-A- 5186273	05-09-74
		BE-A- 780350	06-09-72
		DE-A- 2333562	11-09-71
GB-A-2188863	14-10-67	AP-A- 7141087	15-10-67
		EP-A- 0245952	15-11-67
		US-A- 4629556	05-05-88
WO-A-8704342	30-07-87	US-A- 4755386	05-07-88
		AP-A- 6849827	10-08-67
		EP-A- 0255627	11-10-88
		US-A- 4630787	21-08-88

第1頁の続き

⑤Int.Cl.<sup>8</sup>

A 61 K		識別記号	庁内整理番号
	31/40		7475-4C
	31/46		7252-4C
	31/48		7252-4C
	31/495		7252-4C
	31/565		7252-4C
	31/57		7252-4C
	37/02		8317-4C
	45/00		8415-4C
	47/26	B	7624-4C